

# The idle mind never rests: functional brain connectivity across the psychosis continuum

Citation for published version (APA):

Peeters, S. C. T. (2015). *The idle mind never rests: functional brain connectivity across the psychosis continuum*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.  
<https://doi.org/10.26481/dis.20150624sp>

## Document status and date:

Published: 01/01/2015

## DOI:

[10.26481/dis.20150624sp](https://doi.org/10.26481/dis.20150624sp)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.



## **Summary**

Samenvatting

Valorisation

Dankwoord

Curriculum Vitae

List of publications



Research has provided evidence for network connectivity alterations in patients with psychotic disorder that are also present though attenuated in individuals with a higher than average risk for developing the disorder. This suggests that network alterations form a vulnerability marker for psychotic disorder. This thesis entitled '*The idle mind never rests: functional brain connectivity across the psychosis continuum*' examines network connectivity in relation to state- and trait-related characteristics and in relation to gene  $\times$  environment (G  $\times$  E) interactions.

In **chapter 1** approaches to investigate aetiological factors that may contribute to the risk for psychotic disorder are discussed. It is argued that neuroimaging can be used in the study of neurobiological mechanisms that may result from interactive contextual and genetic factors. Resting-state (rs) fMRI is introduced and the methods that can be used to analyse functional connectivity (fc) are discussed. In addition, studies using rs-fMRI in patients with psychotic disorder are reviewed, with a focus on intermediate phenotypes, clinical correlates and G  $\times$  E, thereby revealing gaps in the current knowledge. The chapter concludes with the aims and outline of the thesis.

In **chapter 2** fc within the default mode network (DMN) in relation to genetic risk for psychotic disorder was investigated. Previous research suggests that altered rs-DMN connectivity is associated with cognitive and psychotic symptoms in schizophrenia. This study adds to the current literature in that it examined rs-DMN connectivity, as well as new (sub)clinical correlates of DMN connectivity within a relatively large sample of patients with psychotic disorder, unaffected siblings of patients with psychotic disorder and healthy controls. In addition, DMN connectivity was, for the first time, approached as a cerebral phenotype that may be explained by the interaction between familial liability and environmental risk factors for psychotic disorder (i.e., cannabis use, developmental trauma, urban upbringing). Results showed that increased DMN-fc is present in patients and siblings (at increased risk for psychotic disorder), suggesting the presence of an intermediate phenotype. None of these within-network alterations were associated with psychotic symptoms or neurocognitive performance. The association between familial risk and DMN connectivity was not conditional on environmental exposure. This suggests that DMN connectivity may not be a sensitive enough outcome measure to investigate specific G  $\times$  E interactions.

**Chapter 3** presents the first study that examined whether mesocorticolimbic (MCL) fc is conditional on (familial risk for) psychotic disorder and/or interactions with environmental exposures. Altered dopaminergic neurotransmission in the MCL system may mediate psychotic symptoms and has been associated with several environmental risk factors (i.e., cannabis use, developmental trauma and urbanicity). In addition, pharmacological dopaminergic manipulation may correspond with altered rs-fc. Both patients and unaffected siblings displayed reduced connectivity between the nucleus accumbens and the orbitofrontal cortex, suggesting the presence of an intermediate phenotype. The effect of familial risk on MCL connectivity was not conditional on environmental exposure. This

may suggest that functional rs-brain alterations in psychotic disorder may not be an expression of these specific  $G \times E$  interactions or, alternatively, that this particular cerebral phenotype, as an indirect measure of DA alterations, is not sensitive for analysis of  $G \times E$ . In addition, due to the relatively small sample sizes per (sub)group, loss of power to detect significant interactions can not be excluded.

In **chapter 4** frontoparietal network (FPN) fc in relation to (risk for) psychotic disorder was investigated and it was tested whether the association between FPN connectivity and (social) cognition varied with the level of familial risk or cannabis exposure. Altered FPN network fc has been associated with neurocognitive dysfunction in individuals with (risk for) psychotic disorder, though not with social cognition. Besides, cannabis use has been associated with cognitive deficits and FPN alterations in healthy individuals, but it is not known whether the level of cannabis exposure influences the association between FPN connectivity and cognition in individuals at differential risk for psychotic disorder. Both patients and siblings displayed reduced connectivity compared to healthy controls between the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and middle temporal gyrus, the inferior frontal gyrus and insula, indicating trait-related network alterations. Patient-specific findings were reduced DLPFC connectivity with the precuneus and inferior parietal lobule, and sibling-specific findings were reduced DLPFC connectivity with the middle frontal gyrus and superior frontal gyrus. The effect of FPN-fc on cognitive performance was not conditional on familial liability nor was this effect moderated by cannabis use. However, reduced DLPFC-insula connectivity was associated with worse social cognitive performance in the whole sample.

In **chapter 5** graph theoretical fc changes and their relation to symptom severity in patients with psychotic disorder, their unaffected siblings and healthy controls were examined. Previous research has shown that the human brain can be represented as a complex network that is characterized by small-world properties. However, topological intermediate phenotypes that indicate the genetic risk for psychotic disorder have not yet been explored. In the present study, rs-functional brain networks were constructed and it was examined whether the topological properties of these networks would present possible brain phenotypes/endophenotypes associated with psychotic disorder. Furthermore, to provide more insight into the clinical relevance, associations between these properties and (sub)clinical psychotic/cognitive symptoms were tested. Results showed that patients with psychotic disorder had a lower clustering coefficient and lower local efficiency compared to siblings and controls, whereas the latter two did not differ from each other. No significant group differences were found for path length, global efficiency and small-worldness. In addition, no associations were found between (sub)clinical psychotic/cognitive symptoms and the topological measures that were investigated. These findings suggest that patients with psychotic disorder have specific disturbances at a whole brain level that are predominantly related to the ability for specialized processing to occur within highly interconnected brain regions, whereas the ability to combine specialized information from dispersed brain regions is still intact. However, no evidence for an intermediate phenotype was found.

In **chapter 6** a new methodology to measure functional network connectivity in relation to familial risk for psychotic disorder is described. Rs-fMRI data were used to construct weighted functional brain networks in individuals with psychotic disorder, their unaffected siblings and healthy controls. Semi-metric percentage (SMP; the amount of indirect pathways between specific regions/modules) was used to differentiate the three groups. This study showed that individuals with psychotic disorder have a higher SMP compared to siblings and controls, at a whole brain and hemispheric level, indicating more dispersed network communication (the involvement of multiple regions). Exploratory analyses revealed that patients had a higher SMP compared to controls in specific modules, which was associated with specific symptom dimensions (i.e., positive symptoms, excitement and emotional distress), a lower span of attention and difficulties with the processing of emotions. These results suggest that psychotic disorder is characterized by large-scale changes in information flow across the brain. In addition, semi-metric percentage was associated with working memory, attention and social cognition independent of psychosis risk. There was no conclusive evidence for a SMP intermediate phenotype, although some trait-based SMP alterations were seen in high schizotypy individuals.

In **chapter 7** the main findings of the studies presented in this thesis are discussed in the context of current knowledge on rs-fMRI. We conclude by offering suggestions for further research and by discussing the usefulness of rs-fMRI as a clinical tool.





Summary

**Samenvatting**

Valorisation

Dankwoord

Curriculum Vitae

List of publications





Onderzoek heeft bewijs geleverd voor connectiviteitsveranderingen in hersennetwerken bij patiënten met een psychotische stoornis. Bovendien zijn deze veranderingen ook aanwezig, in een mildere variant, bij individuen met een hoger dan gemiddeld risico om de stoornis te ontwikkelen. Dit suggereert dat netwerkveranderingen een kwetsbaarheidsmarker vormen voor een psychotische stoornis. Dit proefschrift getiteld *'The idle mind never rests: functional brain connectivity across the psychosis continuum'* onderzoekt netwerkconnectiviteit in relatie tot 'state'- en 'trait'-gerelateerde karakteristieken en in relatie tot gen  $\times$  omgeving ( $G \times E$ ) interacties.

In **hoofdstuk 1** worden enkele benaderingen weergegeven om etiologische factoren die bijdragen aan het risico voor een psychotische stoornis te onderzoeken. Er wordt betoogd dat 'neuroimaging' gebruikt kan worden in het onderzoek naar neurobiologische mechanismen, die mogelijk het gevolg zijn van interactieve contextuele en genetische factoren. Resting-state (rs) functionele magnetische beeldvorming (fMRI) wordt geïntroduceerd en de methoden die gebruikt kunnen worden om functionele connectiviteit (fc) te meten worden besproken. Verder worden rs-fMRI studies van patiënten met een psychotische stoornis besproken, met een focus op intermediaire fenotypes, klinische correlaten en  $G \times E$ . Dit geeft enkele hiaten in de huidige kennis weer. Het hoofdstuk sluit af met de doelstellingen en opzet van het proefschrift.

In **hoofdstuk 2** werd fc binnen het 'default mode network' (DMN) onderzocht in relatie tot genetisch risico voor het ontwikkelen van een psychotische stoornis. Eerder onderzoek stelt dat veranderde rs-DMN connectiviteit wordt geassocieerd met cognitieve en psychotische symptomen bij mensen met schizofrenie. Dit onderzoek gaat verder dan de huidige literatuur in die zin dat nieuwe (sub)klinische relaties met DMN connectiviteit werden onderzocht binnen een grote groep van mensen met een psychotische stoornis, hun broers/zussen en een gezonde controle groep. Daarnaast werd DMN connectiviteit voor het eerst benaderd als een cerebraal fenotype dat mogelijk verklaard kan worden door de interactie tussen familiale kwetsbaarheid en omgevingsrisico-factoren voor een psychotische stoornis (i.e., cannabisgebruik, ontwikkelingstrauma, opgroeien in een stad). De resultaten toonden aan dat verhoogde DMN-fc aanwezig is in patiënten en broers/zussen (met een verhoogd risico voor het ontwikkelen van een psychotische stoornis), wat zou kunnen passen bij een intermediair fenotype. Geen van deze intra-netwerk veranderingen waren geassocieerd met psychotische symptomen of neurocognitieve prestaties. De associatie tussen familiaal risico en DMN connectiviteit bleek niet afhankelijk van blootstelling aan de omgeving. Dit betekent dat DMN connectiviteit als uitkomstmaat mogelijk niet gevoelig genoeg is om specifieke  $G \times E$  interacties te onderzoeken.

**Hoofdstuk 3** presenteert de eerste studie die onderzocht heeft of mesocorticolimbische (MCL) fc afhankelijk is van (familiaal risico op) een psychotische stoornis en/of interactie met blootstelling aan de omgeving. Veranderde dopaminerge (DA) neurotransmissie in het MCL systeem kan psychotische symptomen mediëren en is in verband gebracht met een aantal omgevingsrisico-factoren (zoals

cannabisgebruik, ontwikkelingstrauma en opgroeien in een stad). Bovendien heeft onderzoek laten zien dat farmacologische dopaminerge manipulatie samenhangt met veranderde rs-fc. Patiënten en hun broers/zussen lieten beiden verminderde connectiviteit zien tussen de nucleus accumbens en de orbitofrontale cortex, wat mogelijk kan wijzen op de aanwezigheid van een intermediair fenotype. Het effect van familiaal risico op MCL connectiviteit was niet afhankelijk van blootstelling aan de omgeving. Dit kan erop wijzen dat functionele rs hersenveranderingen bij mensen met een psychotische stoornis niet het gevolg zijn van deze specifieke  $G \times E$  interacties. Een alternatieve interpretatie is dat deze cerebrale fenotypes, als indirecte maat voor dopaminerge veranderingen, niet gevoelig zijn voor  $G \times E$  analyses. Ook kan door de relatief kleine steekproeven een gebrek aan power om significante interacties aan te tonen niet uitgesloten worden.

In **hoofdstuk 4** werd frontoparietale netwerk (FPN) fc in relatie tot (risico op) een psychotische stoornis onderzocht en werd getest of de associatie tussen FPN connectiviteit en (sociale) cognitie varieerde met het niveau van familiaal risico of blootstelling aan cannabis. Veranderde FPN-fc is geassocieerd met neurocognitieve disfunctie bij individuen met een (risico op) een psychotische stoornis, maar niet met sociale cognitie. Daarnaast is cannabisgebruik geassocieerd met cognitieve beperkingen en FPN veranderingen in gezonde individuen. Het is echter niet bekend of het niveau van blootstelling aan cannabis invloed heeft op de associatie tussen FPN connectiviteit en cognitie in individuen met verschillend risico op een psychotische stoornis. De patiënten en hun broers/zussen lieten verminderde connectiviteit zien tussen de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) en middelste temporale gyrus, de inferieure frontale gyrus en insula, vergeleken met controles, suggestief voor 'trait'-gerelateerde netwerk veranderingen. Patiënt-specifieke bevindingen bestonden uit verminderde DLPFC connectiviteit met de precuneus en inferieure parietale kwab, en broers/zussen-specifieke bevindingen bestonden uit verminderde DLPFC connectiviteit met de middelste frontale gyrus en superieure frontale gyrus. Het effect van FPN-fc op cognitieve prestaties was niet afhankelijk van familiaal risico noch werd dit effect gemodereerd door cannabisgebruik. Verminderde DLPFC-insula connectiviteit was echter wel geassocieerd met slechtere sociaal cognitieve prestaties in de gehele groep.

In **hoofdstuk 5** werden netwerk theoretische fc veranderingen en hun relatie tot de ernst van symptomen bij patiënten met een psychotische stoornis, hun broers/zussen en gezonde controles onderzocht. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat de menselijke hersenen gerepresenteerd kunnen worden als een complex netwerk dat wordt gekenmerkt door 'small-world' eigenschappen. Echter, topologische intermediaire fenotypen die het genetisch risico op een psychotische stoornis aanduiden, zijn nog niet eerder onderzocht. In de huidige studie werden rs functionele hersennetwerken geconstrueerd en werd onderzocht of in de topologische eigenschappen van deze netwerken hersenfenotypes/endofenotypes geïdentificeerd konden worden die verband houden met psychotische stoornissen. Om meer inzicht te krijgen in de klinische relevantie van de

hersenvananderingen werden associaties met (sub)klinische psychotische/cognitieve symptomen getoetst. De resultaten toonden aan dat patiënten met een psychotische stoornis een lagere clustering coëfficiënt en een lagere lokale efficiëntie hebben ten opzichte van hun broers/zussen en controles, terwijl de laatste twee groepen niet van elkaar verschilden. Er werden geen significante groepsverschillen gevonden voor pad lengte, globale efficiëntie en 'small-worldness'. Er werden geen associaties gevonden tussen (sub)klinische psychotische/cognitieve symptomen en de topologische maten. Deze bevindingen suggereren dat veranderingen op het hele hersenniveau bij patiënten met een psychotische stoornis gerelateerd zijn aan verstoorde informatieverwerking binnen naastgelegen hersengebieden, waarbij de bekwaamheid om informatie te delen met verder gelegen gebieden nog intact is. Er werd in deze studie geen bewijs gevonden voor een mogelijk intermediair fenotype.

In **hoofdstuk 6** wordt een nieuwe methode om functionele netwerk connectiviteit te meten in relatie tot familiaal risico op een psychotische stoornis beschreven. Rs-fMRI data werden gebruikt om gewogen functionele hersennetwerken te construeren bij patiënten met een psychotische stoornis, hun broers/zussen en gezonde controles. Het semi-metric percentage (SMP; de hoeveelheid indirecte paden/verbindingen tussen specifieke gebieden/modules) werd gebruikt om de drie groepen te onderscheiden. Deze studie toonde aan dat individuen met een psychotische stoornis een hoger SMP hebben ten opzichte van hun broers/zussen en een gezonde controle groep op het hele hersenniveau en op hemisfeerniveau. Dit kan er op wijzen dat de communicatie tussen hersengebieden meer verspreid is (groter aantal gebieden is hierbij betrokken) bij individuen met een psychotische stoornis. Exploratieve analyses toonden aan dat patiënten een hoger SMP hadden vergeleken met controles in specifieke modules, hetgeen geassocieerd was met specifieke symptoomdimensies (i.e., positieve symptomen, agitatie en emotioneel ongemak), een lagere aandachtspanne, en verstoorde emotieverwerking. Deze resultaten suggereren dat psychotische stoornissen mogelijk gepaard gaan met grootschalige veranderingen in de stroom van informatie door de hersenen heen. Daarnaast werd SMP geassocieerd met werkgeheugen, aandacht en sociale cognitie, onafhankelijk van het risico op een psychose. Er werd geen overtuigend bewijs gevonden voor een mogelijk SMP intermediair fenotype. Er werden wel 'trait'-gerelateerde SMP veranderingen geobserveerd in individuen met een hoge mate van schizotypie.

In **hoofdstuk 7** worden de hoofdbevindingen van de studies in dit proefschrift bediscussieerd en besproken in de context van huidige kennis over rs-fMRI. We sluiten af met het aanbieden van suggesties voor verder onderzoek en door het bespreken van de bruikbaarheid van rs-fMRI als een klinisch hulpmiddel.